



Revista Colombiana de Gastroenterología

ISSN: 0120-9957

revistagastro@cable.net.co

Asociación Colombiana de Gastroenterología
Colombia

Castaño-Molina, Eduardo; Santacoloma, Mario; Arango, Lázaro; Camargo, Mauricio
Cáncer gástrico y genes detoxificadores en una población colombiana
Revista Colombiana de Gastroenterología, vol. 25, núm. 3, julio-septiembre, 2010, pp. 252-260
Asociación Colombiana de Gastroenterología
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731598004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Cáncer gástrico y genes detoxificadores en una población colombiana

Gastric cancer and detoxifying genes in a colombian population

Eduardo Castaño-Molina, MD,¹ Mario Santacoloma, MD,² Lázaro Arango, MD,³ Mauricio Camargo, MD.⁴

¹ Magister en Genética Humana. Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias para la Salud, Manizales, Colombia.

² Médico Cirujano-Gastroenterólogo. Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias para la Salud, Manizales, Colombia.

³ Médico Cirujano-Gastroenterólogo. Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias para la Salud, Manizales, Colombia.

⁴ Biólogo, Magister Genética y Biología Celular, PhD en Genética y Biología Celular. Universidad de Antioquia, Sede de Investigación Universitaria, Lab-432, (SIU). Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 09-03-10
Fecha aceptado: 10-08-10

Resumen

El objetivo fue establecer si hay asociación entre el cáncer gástrico (CG) y los polimorfismos desfavorables de los genes desintoxicadores *GSTM1*, *GSTP1* y *GSTT1*. A la vez, se exploró si el hábito del tabaquismo, el consumo de alcohol y el nivel socioeconómico también interactúan como factores de riesgo en una población colombiana con alta incidencia de CG.

Participaron 87 pacientes afectados por CG e igual número de controles del mismo grupo poblacional del departamento de Caldas. Todos fueron genotipificados por medio de PCR para los polimorfismos *GSTM1-nulo*, *GSTP1-val* y *GSTT1-nulo*. Se colectó información acerca del tabaquismo, consumo de alcohol y nivel socioeconómico.

Los resultados encontrados sugieren que es factor de riesgo significativo portar el genotipo *GSTT1-nulo* o el alelo *GSTP1-val* y pertenecer a los niveles socioeconómicos bajo o medio. También se detectó un interacción significativa entre el tabaquismo, el nivel socioeconómico bajo y el riesgo a CG.

En conclusión, se evidencia interacción significativa entre ambiente-gen, particularmente entre el genotipo *GSTT1-nulo*, el alelo *GSTP1-val*, el nivel socioeconómico bajo, el tabaquismo y el riesgo a desarrollar CG en la población de esta región colombiana.

Palabras clave

Polimorfismos, *GSTP1*, *GSTT1*, *GSTM1*, tabaquismo, nivel socioeconómico, cáncer gástrico.

Abstract

The objective was to establish whether there are associations between gastric cancer (GC) and unfavorable polymorphisms in *GSTM1*, *GSTP1* and *GSTT1* detoxifying genes. Simultaneously interactions of smoking habits, alcohol consumption and socioeconomic levels were investigated as possible risk factors in a Colombian population with a high incidence of GC.

87 patients affected by GC and 87 controls from the same population group in the Department of Caldas participated in the research. All patients were genotyped by PCR for *GSTM1*-null, *GSTP1*-val and *GSTT1*-null polymorphisms. Information about tobacco smoking, alcohol consumption and socioeconomic levels was collected. Results suggest that the *GSTM1*-nul genotype and *GSTP1*-val allele are significant risk factors as are low and medium socioeconomic levels. Significant interaction between tobacco smoking, low socioeconomic levels and GC risks were also detected. To conclude, there is significant interaction between environment and genes, particularly between the *GSTT1*-nulle genotype and *GSTP1*-val allele and low socioeconomic levels, tobacco smoking and the risk of GC development within this Colombian region's population.

Keywords

Polymorphisms, *GSTP1*, *GSTT1*, *GSTM1*, tobacco smoking, socioeconomic level, gastric cancer.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 50 años, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico (CG) han disminuido significativamente en los países industrializados (1); sin embargo, esta patología es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial (2, 3). Las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad de CG son variables en todo el mundo y aún dentro de las diferentes regiones de un mismo país. En Colombia, se registran altas tasas de mortalidad tanto en hombres como en mujeres (3) y predomina en las regiones montañosas (4) en donde se localiza el departamento de Caldas.

La etiología del CG es compleja y evidencias recientes sugieren que las interacciones ambiente-gen confieren susceptibilidad a desarrollar esta patología (2). El CG presenta mayor incidencia en las poblaciones de niveles socioeconómicos bajos que habitan en zonas de alto riesgo, en donde confluyen varios factores desfavorables, como poca calidad ambiental, mala calidad del agua, con altos niveles de nitritos y nitratos (5). Además, en estas poblaciones, generalmente se consumen más carbohidratos y menos alimentos protectores, lo que modifica la flora favoreciendo la producción final de nitrosaminas que afectan la mucosa gástrica (6). Al mismo tiempo, se pueden presentar otros factores del estilo de vida que se han asociado con el riesgo a desarrollar CG, como lo son el tabaquismo (7) y el consumo de alcohol (8).

Para contrarrestar los efectos nocivos del ambiente y/o del estilo de vida, las células conjugan espontáneamente compuestos con motivos electrofílicos potencialmente carcinógenos al glutatión reducido (gamma glutamil cisteinil glicina) (GSH), previamente a su excreción corporal; pero dicha conjugación es mucho más eficiente cuando es catalizada por las glutatión transferasas (GSTs), que son un grupo de enzimas codificadas por diversos genes (9), y se encargan de generar compuestos menos tóxicos y más solubles en agua, los cuales son excretados por la orina o en la bilis; y mediante esta acción desintoxican a las células y las protegen de posibles daños al ADN, a las proteínas y a los lípidos.

Existen varias formas de GSTs y de ellas las más importantes en el mecanismo desintoxicador son las solubles o citosólicas (10). Se han encontrado polimorfismos en muchos genes de las GSTs solubles y entre ellos, unos desfavorables que codifican proteínas de las familias mu (M), pi (P) y teta (T), que están involucradas con el riesgo a desarrollar diferentes tipos de cáncer.

Las glutatión S-transferasa M1 (GSTM1) se expresan en hígado, estómago, cerebro y otros tejidos (11). Entre los sustratos de estas enzimas se incluyen los productos del estrés oxidativo y los derivados de la activación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) encontrados en el aire, agua, humo del cigarrillo, medicamentos o los alimentos (11). Existen varios polimorfismos del gen que codifica para la

GSTM1; uno de ellos es el *GSTM1*0* (genotipo nulo) en el que no hay expresión de proteína, debido a una condición homocigota en la que ambos alelos están delecionados. Los portadores del genotipo *GSTM1*0* presentan deficiencias desintoxicadoras y se ha asociado con el riesgo a desarrollar varias neoplasias malignas, entre ellas el CG (12-14).

Las glutatión S-transferasas P1 (GSTP1) abundan en tejidos fetales y se expresan en la mayoría de órganos en los adultos (15). Estas enzimas conjugan al glutatión los productos electrofílicos que resultan de las reacciones de la fase I o los generados durante el estrés oxidativo (15). Su deficiencia o inactivación incrementa la vulnerabilidad oxidativa del ADN, que puede conducir a la transformación tumoral. Existen varios polimorfismos del gen *GSTP1* que comprometen el exón cinco y seis. Se considera como silvestre a la variante *GSTP1*A* (*Ile105/Ala114*); y de las otras variantes polimórficas, a la *GSTP1*B* (*Val105/Ala114*) se le ha asociado con el riesgo a desarrollar diferentes tipos de cáncer, incluyendo al CG (16).

Las glutatión S transferasas T1 (GSTT1) se expresan constitutiva y diferencialmente en una amplia variedad de tejidos. Altos niveles se detectan en el tracto gastrointestinal, en el pulmón, riñón, cerebro, músculo esquelético, corazón, bazo y en eritrocitos (17). Estas enzimas conjugan epóxidos al glutatión, como los derivados de los componentes del humo del cigarrillo, del propano o del etileno; y además, conjuga muchos otros metabolitos reactivos, como los derivados de metanos y etanos halogenados (18). Se han identificado varios polimorfismos del gen *GSTT1*. Los individuos que presentan al menos un alelo funcional se denominan *GSTT1* positivos y los que carecen por completo de alguna copia del gen son de genotipo *GSTT1*0* (homocigotos nulo), no tienen actividad enzimática detectable, presentan deficiencias desintoxicadoras (19) y debido a esto se han asociado con riesgo a desarrollar diversas patologías neoplásicas, entre ellas el CG (20-24).

Dadas las evidencias planteadas, las combinaciones polimórficas de estos genes desintoxicadores sumados a los factores ambientales desfavorables, son importantes modificadores del riesgo de cáncer. De ahí la importancia de evaluar este grupo poblacional colombiano con alta incidencia de CG, y contrastar la hipótesis de qué casos y controles muestran diferencias significativas entre las frecuencias de los polimorfismos genéticos *GSTM1*, *GSTP1* y *GSTT1*, y a la vez, probar si hay diferencias entre el hábito del tabaquismo, el consumo de alcohol y el nivel socioeconómico, así como sus posibles interacciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se tuvieron en cuenta los casos nuevos de CG que se presentaron durante dos años consecutivos (enero 2001-diciem-

bre 2002) en el principal hospital de referencia oncológica de la región (Hospital de Caldas). De 116 pacientes, 87 cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Estar afectados primariamente por una neoplasia gástrica diagnosticada por primera vez, confirmada histopatológicamente, y sin otra neoplasia concomitante.
- El afectado pertenece a la comunidad "paisa", (padres y abuelos deben ser del mismo grupo poblacional).
- No tener antecedentes clínicos de enfermedades sistémicas o inflamatorias crónicas, tales como asma, artritis o úlcera gástrica.

Los casos fueron apareados con 87 controles no relacionados, seleccionados aleatoria y progresivamente de los visitantes al mismo centro hospitalario, del mismo género y edad, pertenecientes a la misma comunidad y grupo étnico,

sin historia personal ni familiar de cáncer, ni de enfermedades sistémicas o inflamatorias crónicas.

Los participantes que reunieron los criterios de inclusión firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de bioética de la Universidad de Antioquia; y a todos se les registraron, mediante un cuestionario estandarizado, los datos personales, variables demográficas e información acerca de la historia clínica, hábitos y estilos de vida en relación al tabaquismo, consumo de alcohol y nivel socioeconómico. La clasificación para el nivel socioeconómico se basó en las seis categorías que aplica para el cobro de servicios públicos la oficina de Planeación Nacional Seccional Manizales. Posteriormente se reagruparon en tres niveles teniendo en cuenta tres zonas muy definidas en la ciudad, así: nivel bajo (estrato 1), nivel medio (estratos 2 y 3), y nivel alto (estratos 4, 5 y 6) (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las variables sociodemográficas en casos de CG y controles.

Variables	Controles n (%)	Tumor intestinal n (%)	Tumor difuso n (%)	CG total n (%)	OR IC 95%	<i>p</i>
Grupos de edad						
< 41 años	9 (10,3)	5 (7,8)	3 (13,0)	8 (9,2)	1,0	
41-50 años	20 (23,0)	16 (25,0)	3 (13,0)	19 (21,8)	1,0(0,3-3,9)	0,90
51-60 años	17 (19,6)	12 (18,8)	4 (17,5)	16 (18,4)	1,0(0,3-4,0)	0,92
61 o más años	41 (47,1)	31 (48,4)	13 (56,5)	44 (50,6)	1,0(0,3-,4)	0,92
TOTAL	87	64 (73,6)	23 (26,4)	87		0,97
Promedio de edad	57,7±13,8	58,7± 14,11	61,7±14,61	59,4±14,2		
Género						
Femenino	32 (36,8)	24 (37,5)	7 (30,4)	31 (35,6)		
Masculino	55 (63,2)	40 (62,5)	16 (69,6)	56 (64,4)		
TOTAL	87	64	23	87		0,87
Consumo de tabaco						
No fumadores	47 (54,0)	22 (34,4)	7 (30,4)	29 (33,3)	1,0	
Poco (1-20 paq/yr)	8 (9,2)	9 (14,0)	1 (4,4)	10 (11,5)	2,0(0,6-6,4)	0,17
Moderado (21-40 paq/yr)	21 (24,1)	13 (20,3)	8 (34,8)	21 (24,1)	1,6(0,7-3,7)	0,21
Excesivo (> 40 paq/yr)	11 (12,7)	20 (31,3)	7 (30,4)	27 (31,1)	4,0(1,7-9,2)	0,001
Total de fumadores	40(46,0)	42(65,6)	16(69,6)	58(66,7)	1,5(1,15-1,9)	0,002
Consumo de alcohol						
0 grs/día	43 (49,4)	28 (43,8)	7 (30,4)	35 (40,2)	1,0	
poco (1-19 g/día)	30 (34,5)	27 (42,2)	11 (47,8)	38 (43,7)	0,61(0,1-2,6)	0,51
Moderado (20-39 g/día)	8 (9,2)	8 (12,5)	3 (13,0)	11 (12,6)	0,39(0,9-1,7)	0,21
Excesivo (40+ g/día)	6 (6,9)	1 (1,5)	2 (8,8)	3 (3,5)	0,36(0,6-1,9)	0,23
Total de consumidores	44(50,6)	36(56,2)	16(69,6)	52(59,8)		0,35
Estrato socioeconómico						
Alto (4, 5, 6)	28(32,2)	6(9,3)	0	6(6,9)	1,0	
Medio(2, 3)	55(63,2)	44(68,8)	16(69,6)	60(69,0)	5,1(1,9-13,3)	0,002
Bajo (1)	4(4,6)	14(21,9)	7(30,4)	21(24,1)	24,5(6,1-97,9)	0,000
Total	87	64	23	87		0,001

Genotipificación

A las muestras de sangre total colectadas con EDTA se les extrajo el ADN por el método de “salting out” (25) y se realizó la genotipificación para *GSTM1*, *GSTP1* y *GSTT1* de acuerdo a la metodología usada por Salama et al (26), Dusinská et al (27) y el-Zein et al (28), respectivamente.

Análisis estadístico

Para evaluar la bondad de ajuste entre las frecuencias observadas y las esperadas (test de equilibrio de Hardy-Weinberg) se aplicaron pruebas de Chi cuadrado; e igualmente se emplearon estas pruebas para explorar la asociación entre diferentes factores y CG. Se calcularon los OR mediante modelos de regresión logística, paso a paso, y se fueron ajustando e incluyendo en el modelo las variables que resultaron significativas. La asociación se estimó con un intervalo de confianza al 95%. El análisis estadístico se realizó con un nivel de significancia máximo de 0,05, bajo el programa estadístico SPSS versión 13 (Statistical Package for Social Sciences).

RESULTADOS

Se presentó una mayor frecuencia de CG en el grupo de más de 60 años de edad, en quienes predominó el subtipo intestinal (CGI) (73,6%). El promedio de edad de casos fue de 59,4 años y la incidencia de CG tuvo una relación hombre-mujer de 1,8/1.

Se detectó una asociación significativa entre el hábito de fumar y el riesgo a desarrollar CG (OR = 1,5, IC 95%, 1,15-1,9, $p = 0,002$), y el riesgo se eleva al incrementar la dosis (OR = 4,0, IC 95%, 1,7-9,2, $p = 0,001$) (tabla 1). También se encontró una asociación significativa entre los niveles socioeconómicos bajo y medio con el riesgo a CG (tabla 1); pero no se detectó asociación con el consumo de alcohol.

No hubo asociación entre el genotipo *GSTM1*0* y el riesgo a CG ($p = 0,34$) (tabla 2). Para *GSTP1*, dada la baja frecuencia de homocigotos para el alelo mutado (*val/val*), se consideraron como un solo grupo los individuos que portan el alelo *val* en estado homocigoto (*val/val*) o heterocigoto (*ile/val*). Al calcular el OR ajustado por edad, sexo y tabaquismo, sí se encontró asociación con el riesgo a CG (OR = 1,9) (tabla 2), y se eleva un poco al tener en cuenta el nivel socioeconómico (OR = 2,3). El polimorfismo *GSTT1*0* se relaciona significativamente con el riesgo a CG (OR = 2,5) y su valor se incrementa un poco al considerar al mismo tiempo el nivel socioeconómico (OR = 2,8) (tabla 2).

También se encontró interacción entre los polimorfismos desfavorables estudiados, el tabaquismo y el nivel socioeconómico (tabla 2). Los tres genotipos desfavora-

bles evidenciaron interacción con el consumo de tabaco, con OR que varían desde 3,0 para *GSTM1-nulo*, hasta 4,9 para *GSTT1-nulo* (tabla 3).

DISCUSIÓN

Como en otra población colombiana (29), en este grupo predominó el CG de tipo intestinal, que es propio de zonas de alto riesgo en las cuales hay un marcado efecto ambiental (5, 30). La edad promedio de los casos, encontrada en este estudio (59,4 años) no difiere significativamente del promedio mundial de los afectados por CG, que oscila entre 61 y 70 años (31) ni tampoco de la reportada en otros estudios realizados en diferentes poblaciones colombianas (29, 32, 33). Es común que el cáncer se encuentre con mayor frecuencia en esta edad adulta, porque con el envejecimiento los procesos fisiológicos no son tan eficientes, disminuyen los mecanismos de protección y reparación de la mucosa gástrica (34) y se hacen más notables los efectos nocivos de factores de riesgo ambientales o por estilos de vida desfavorables, que inducen los procesos celulares hacia el desarrollo y progresión de un cáncer (35).

Entre los afectados por CG se encontró un predominio de la población masculina, con una proporción de 1,8:1; tendencia también encontrada en el estudio realizado por Adrada et al (29). Esta tendencia se podría explicar, en parte, por el hecho de que los hombres están más expuestos a factores ambientales nocivos, bien sea ocupacionales o por estilos de vida desfavorables (tabaquismo, el consumo de alcohol y la dieta, entre otros); y poseen mayor masa corporal hepática que las mujeres (36).

Se encontró asociación entre el nivel socioeconómico bajo y medio con el riesgo a desarrollar CG, $p = 0,000$ (tabla 1). Al comparar los niveles medio y alto, en este último hay un efecto protector con respecto al riesgo de CG, $p = 0,006$ (OR = 0,14, IC 95%: 0,03-0,06); es muy posible que en el nivel alto existan factores ambientales y/o estilos de vida protectores. Lo contrario pasaría en el nivel socioeconómico bajo y medio, en donde hay mayor incidencia de CG, especialmente del tipo intestinal (CGI). En este grupo poblacional se presentan estilos de vida más desfavorables; es muy común que cocinen con carbón o leña, fumen y consuman alcohol; habitan en áreas de poca calidad ambiental, están expuestos a basuras, toxinas, contaminantes, polución en el aire, mala calidad de agua, ruido, hacinamiento, baja calidad de la vivienda, pocas facilidades de educación, ambientes inadecuados de trabajo y condiciones insalubres del vecindario. Además, los bajos ingresos económicos de esta población les impiden acceder fácilmente a una alimentación más sana y acudir oportunamente a los servicios de salud. Todo ello genera un ambiente desfavorable para la salud, y es posible que la acumulación de exposición a múltiples y subóptimas

Tabla 2. Distribución de genotipos y riesgo a CG.

Genotipo	Controles n(%)	Casos CG n(%)	OR-Crudo (IC-95%)/P	OR-Ajustado* (IC-95%)/P	OR-ajustado** (IC-95%)/P
GSTM1					
<i>Presente (normal)</i>	59 (67,8)	53 (60,9)	1,0	1,0	1,0
<i>Nulo (-/-)</i>	28 (32,2)	34 (39,1)	1,4 (0,7-2,5)/0,34	1,3 (0,7-2,5) /0,42	1,5(0,8-3,0)/0,20
GSTP1					
<i>ile/ile (normal)</i>	55(63,2)	42(48,3)	1,0	1,0	1,0
<i>ile/val</i>	29(33,3)	36(41,4)	1,6(0,9-3,0)/0,132	1,8(0,9-4,0)/0,12	2,0(0,9-4,6)/0,1
<i>val/val</i>	3(3,4)	9(10,3)	3,9(1,001-15,4)/0,05	3,7(0,9-13,5)/0,24	2,2(0,4-12,6)/0,37
<i>ile/val+ val/val</i>	32(36,7)	45(51,7)	1,7(0,9-3,1)/0,07	1,9(1,03-3,7)/0,04	2,3((1,2-4,2)/0,016
GSTT1					
<i>Presente (normal)</i>	68 (78,2)	53 (60,9)	1,0	1,0	1,0
<i>Nulo (-/-)</i>	19 (21,8)	34 (39,1)	2,1(1,04-4,1)/0,02	2,5(1,2-4,9)/0,011	2,8(1,3-5,7)/0,06
GSTM1+GSTT1+GSTP1					
<i>Normales</i>	30(34,5)	18(20,7)	1,0	1,0	1,0
<i>Nulo+ ile/val+ val/val</i>	57(65,5)	69(79,3)	2,0(1,02-3,98)/0,04	2,5(1,2-5,1)/0,014	3,0(1,4-6,5)/0,006

*Ajustado por edad, sexo y tabaquismo.

** Ajustado por edad, sexo, tabaquismo y nivel socioeconómico.

Tabla 3. Genotipos y tabaquismo vs. CG.

Genotipo	Fuma	Controles n (%)	CG Total		
			n (%)	OR (IC 95%)	P
GSTM1					
<i>Presente</i>	NO	37(42,5)	25 (28,7)	1,0	
	SI	22(25,3)	28 (32,2)	1,9(0,9- 4,0)	0,099
<i>Nulo</i>	NO	18(20,7)	14 (16,1)	1,2(0,5-2,7)	0,749
	SI	10(11,5)	20 (23,0)	3,0(1,2-7,4)	0,018
GSTP1					
<i>ile/ile</i>	NO	33(37,9)	21 (24,1)	1,0	
	SI	22(25,3)	21 (24,1)	1,5(0,7-3,7)	0,326
<i>ile/val+val/val</i>	NO	22(25,3)	18 (20,7)	1,3(0,6-3,0)	0,552
	SI	10(11,5)	27 (31,0)	4,2(1,7-10,5)	0,001
GSTT1					
<i>Presente</i>	NO	43(49,5)	24(27,6)	1,0	
	SI	25(28,7)	29(33,3)	2,1(1,0-4,3)	0,049
<i>Nulo</i>	NO	12(13,8)	15(17,2)	2,2(0,9-5,6)	0,079
	SI	7 (8,0)	19 (21,8)	4,9 (1,8-13,2)	0,001

condiciones físicas, más que una exposición ambiental puntual, pueda explicar parcialmente el efecto del nivel socioeconómico sobre el gradiente de salud (37).

En otro trabajo no se encontró asociación entre el hábito de fumar y el riesgo a CG (33); pero en esta población se encontró asociación significativa entre este hábito y el riesgo a CG (OR=1,5), y en los consumidores excesivos el riesgo

se incrementa (OR = 4,0) (tabla 1), muy probablemente debido a la mayor presencia de genotóxicos (38). El riesgo global de CG entre los fumadores es del orden de 1,5-1,6 (39, 40) comparado con no fumadores. Se estima que el número anual de casos de CG atribuibles al humo del cigarrillo en todo el mundo es de 80.000 (11%), cifra mayor a la estimada para otros cánceres asociados al tabaquismo, como son el

pancreático y el renal (39). Se sabe que el humo del cigarrillo contiene más de 4.700 constituyentes químicos de los cuales al menos 60 son carcinógenos, y se tienen indicios de que algunos de ellos están involucrados en la carcinogénesis gástrica humana, tales como el benzo[α]pireno, aminas aromáticas, nitrosaminas, como la 4-(metilnitrosamino)-1-(3 piridil)-1 butanona (NNK), y generadores de radicales libres (41) que podrían actuar por contacto directo con la mucosa gástrica o indirectamente a través del flujo sanguíneo (42). Además, evidencias clínicas indican que el humo de cigarrillo promueve la transición de lesiones gástricas precancerosas a lesiones cancerosas (41, 43), y que el riesgo se incrementa con la intensidad y duración del hábito (42). Otras evidencias moleculares de la acción del tabaquismo están dadas por el incremento de la actividad de las enzimas P450 (44), y por los altos niveles de aductos en el ADN de fumadores afectados por CG (45).

El consumo de alcohol ha sido asociado con diferentes tipos de cáncer, entre ellos el CG (8); pero en este estudio, como en el de Zuleta et al, 2009 (33) no se encontró asociación, quizás debido a la baja frecuencia de afectados que manifestaron su consumo.

Varios estudios han encontrado asociación entre el genotipo *GSTM1-nulo* y el riesgo de CG (14, 38, 46), incluso en un estudio realizado en otra población colombiana (32). Pero en este estudio, al igual que en otro realizado con una población china (20), no se observó una asociación significativa entre el genotipo *GSTM1 nulo* y el riesgo de CG, $p = 0,34$ (tabla 2). Los resultados contradictorios entre poblaciones colombianas pueden ser producto de las diferentes frecuencias genotípicas encontradas y a la exposición a diferentes factores ambientales que son sustratos para la enzima *GSTM1*. Al tener en cuenta este genotipo y el tabaquismo, se halló asociación significativa con el riesgo a CG (OR = 3,0), en este caso debido a la mayor carga genotóxica aportada por el humo del cigarrillo.

El polimorfismo del gen *GSTP1* se ha encontrado asociado con riesgo a desarrollar CG (16) y en este estudio también se encontró que al polimorfismo *GSTP1-val* (OR = 1,9). Además, se halló interacción entre los genotipos *GSTP1* con el alelo *val* y el consumo de tabaco, en este caso el riesgo a CG se incrementa 4,2 veces. Dado que esta enzima tiene una amplia especificidad de sustratos endógenos y ambientales (47), puede ser que la mucosa gástrica participa en la desintoxicación y/o modulación de la exposición a concentraciones subóptimas desfavorables no valoradas en este trabajo, pero presentes en los ambientes que circundan en los niveles socioeconómicos bajos y, al acumularse estos tóxicos, generan el riesgo de CG. Concomitantemente, las frecuencias alélicas para *GSTP1-val*, no presentaron diferencias significativas entre el grupo control (0,20) y el de afectados por CG (0,31) (tabla 4)

por lo que es posible que el efecto se deba a la exposición a diferentes factores ambientales.

Diferentes estudios (38, 48, 49), entre ellos uno en una población colombiana (32), no mostraron asociación entre el genotipo *GSTT1-nulo* con el riesgo de CG. Pero en esta población colombiana, al igual que en otras (24, 50, 51), se asocia a este genotipo significativamente con el riesgo a CG (OR= 2,8); y al considerar al mismo tiempo el tabaquismo el riesgo es aún mayor (OR = 4,9) (tabla 3). Las frecuencias para el alelo *GSTT1-nulo* difieren significativamente entre casos (0,47) y controles (0,63) (tabla 4), lo que sugiere que esta población muy posiblemente está expuesta a una serie de factores, en cuya desintoxicación juega un papel relevante la enzima *GSTT1* y su deficiencia le confiere el riesgo a CG. Los individuos homocigotos nulo no tienen actividad enzimática detectable, y además, parece existir un vínculo entre fumadores y el daño oxidativo de pirimidinas en el ADN, por lo que se considera a este genotipo un factor de riesgo a desarrollar cierto tipo de malignidades (27). Posiblemente las personas *GSTT1-nulo*, no eliminan eficientemente metabolitos reactivos generados en las células gástricas, lo cual induce la formación de aductos que afectan el ADN, que a su vez, con el tiempo, desencadenarían mutaciones que afectan genes que controlan la tumorigénesis. Los resultados no concordantes entre las poblaciones colombianas pueden ser debidos a las diferentes frecuencias genotípicas de *GSTT1-nulo* y a los diferentes factores ambientales.

Al evaluar las posibles interacciones de los polimorfismos *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1* entre sí, con o sin efectos del tabaquismo, se halló interacción entre los genotipos desfavorables (*GSTM1-nulo*, *GSTP1-val* y *GSTT1-nulo*) y el tabaquismo, con un OR = 2,5, $p = 0,014$; y este riesgo se incrementa al considerar el nivel socioeconómico (OR = 3,0, $p = 0,006$) (tabla 2); lo que nos indica que es posible que además del tabaquismo, existen otras exposiciones subóptimas exógenas o endógenas no tenidas en cuenta, pero presentes en los niveles socioeconómicos inferiores, que ejercen un efecto adicional al riesgo de CG.

CONCLUSIONES

Es posible que la población estudiada sea vulnerable o bien por exposición a factores de riesgo desde edades tempranas, o por la susceptibilidad genética dada por los polimorfismos desfavorables de las enzimas desintoxicadoras o una combinación de ambos factores, que desencadenan las alteraciones fisiológicas gástricas que lo conducen a una neoplasia maligna. Quizás estos factores incidan en la aparición de un considerable porcentaje de casos entre los 41 y 60 años (40,2%); lo que convierten al departamento de Caldas en una zona epidémica para el mismo.

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos *GSTM1*, *GSTP1* y *GSTT1*.

Genotipos	Frecuencias controles n (%)	Frecuencias casos CG n (%)	Frecuencias totales n (%)
Gen <i>GSTM1</i>			
Genotipos			
Normal (+)	59 (0,678)	53 (0,609)	112 (0,64)
Nulo (-/-)	28 (0,322)	34 (0,391)	62 (0,36)
Alelos			
+	0,43	0,37	0,40 (IC 95%:0,33-0,47)
-	0,57	0,63	0,60 (IC 95%:0,53-0,67)
Gen <i>GSTP1</i>			
Genotipos			
ile/ile	55 (0,632)	42 (0,483)	97 (0,557)
ile/val	29 (0,333)	36 (0,414)	65 (0,374)
val/val	3 (0,034)	9 (0,103)	12 (0,069)
Alelos			
ile	0,80	0,69	0,74(IC 95%:0,67-0,81)
val	0,20	0,31	0,26(IC 95%:0,19-0,33)
Gen <i>GSTT1</i>			
Genotipos			
Normal (+)	68 (0,782)	53 (0,609)	121 (0,70)
Nulo (- / -)	19 (0,218)	34 (0,391)	53 (0,30)
Alelos			
+	0,53	0,37	0,45 (IC 95%:0,38-0,52)
-	0,47	0,63	0,55 (IC 95%:0,48-0,62)

Se evidencia un mayor efecto de factor ambiental, por lo que sería muy conveniente promover campañas efectivas que tiendan a mejorar eficientemente el ambiente y fomentar un estilo de vida saludable en el que disminuya considerablemente el consumo de tabaco, con lo cual se reduciría la morbilidad y mortalidad ocasionada por el CG.

Debe hacerse un estudio más exhaustivo con mayor muestra poblacional para confirmar los resultados obtenidos e incluir otros factores genéticos y ambientales que puedan estar comprometidos con el riesgo a CG en esta población. Toda esa información podría ser muy útil en establecer el impacto de los factores ambientales de riesgo sobre el CG e identificar los modificadores genéticos de riesgo.

Agradecimientos

Este estudio fue posible gracias al apoyo del CODI al grupo de "Grupo de Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis" de la Universidad de Antioquia.

Los autores expresan su gratitud a las siguientes entidades que colaboraron en la realización de este estudio: Universidad de Caldas, Universidad Autónoma de Manizales, Hospital Universitario de Caldas, Hospital Geriátrico de Manizales, Instituto Caldense de Patología y al Instituto Oncológico de Caldas. También un agradecimiento a todos los donantes de las muestras de sangre analizadas en este estudio; y un reconocimiento especial a

los doctores Hernán Parra, Jaime Alberto del Río, Leonor Gutiérrez y a Myriam Delgado, por su apoyo en la parte logística y contribución con los análisis estadísticos.

Declaración sobre conflicto de intereses

Los autores arriba nombrados, manifestamos que no tenemos ningún conflicto de interés y que actuamos de manera independiente con respecto a las instituciones financiadoras del proyecto.

REFERENCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130.
4. Murillo MR, Piñeros PM, Hernández SG. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia 2003, Imprenta Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá, 2003.
5. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560.
6. Jaramillo-Antillón J. Cáncer Gástrico. *Trib Med* 1992; 86: 129-44.
7. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of

- case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009; 95: 13-22.
8. Benedetti A, Parent ME, Siemiatycki J. Lifetime consumption of alcoholic beverages and risk of 13 types of cancer in men: results from a case-control study in Montreal. *Cancer Detect Prev* 2009; 32: 352-362.
 9. Taningher M, Malacarne D, Izzotti A, et al. Drug metabolism polymorphism as modulators of cancer susceptibility. *Mutat Res* 1999; 436: 227-261.
 10. Cotton SC, Sharp L, Little J, et al. Glutathione S-Transferase Polymorphisms and colorectal cancer: a HuGe Review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 7-32.
 11. Strange RC, Fryer AA. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer. *IARC Sci Publ* 1999; 148: 231-249.
 12. Oda Y, Kobayashi M, Ooi A, et al. Genotypes of glutathione S-transferase M1 and N-acetyltransferase 2 in Japanese patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999; 2: 158-164.
 13. Gianfagna F, De Feo E, Van Duijn CM, et al. A systematic review of meta-analyses on gene polymorphisms and gastric cancer risk. *Curr Genomics* 2008; 9: 361-74.
 14. Wang H, Zhou Y, Zhuang W, et al. Glutathione S-Transferase M1 Null Genotype Associated with Gastric Cancer among Asians. *Dig Dis Sci* 2009; Sep 10. Epub 2009 sep 10.
 15. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 693-696.
 16. Zhou Y, Li N, Zhuang W, et al. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism associated with gastric cancer among Caucasians. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1438-1442.
 17. Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat Res* 2000; 463: 247-283.
 18. Meyer DJ, Coles B, Pemble SE, et al. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem J* 1991; 274: 409-414.
 19. Pemble SE, Taylor JB. An evolutionary perspective on glutathione transferases inferred from class-theta glutathione transferase cDNA sequences. *Biochem J* 1992; 287: 957-963.
 20. Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, et al. GSTT1 and GSTM1 Null Genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 73-80.
 21. Lan Q, Chow WH, Lissowska J, et al. Glutathione S-transferase genotypes and stomach cancer in a population-based case-control study in Warsaw, Poland. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 655-661.
 22. Palli D, Saieva C, Gemma S, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms and gastric cancer in a high-risk Italian population. *Int J Cancer* 2005; 115: 284-289.
 23. Saadat M. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Sci* 2006; 97: 505-509.
 24. Boccia S, Sayed-Tabatabaei FA, Persiani R, et al. Polymorphisms in metabolic genes, their combination and interaction with tobacco smoke and alcohol consumption and risk of gastric cancer: a case-control study in an Italian population. *BMC Cancer* 2007; 7: 206.
 25. Miller AS, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.
 26. Salama SA, Sierra-Torres CH, OH HY, et al. A multiplex-PCR/RFLP procedure for simultaneous CYP2E1, mEH and GSTM1 genotyping. *Cancer Lett* 1999; 143:51-56.
 27. Dusinská M, Ficek A, Horska A, et al. Glutathione S-transferase polymorphism influences the level of oxidative DNA damage and antioxidant protection in humans. *Mutat Res* 2001; 482: 47-55.
 28. el-Zein R, Zwischenberger JB, Wood TG, et al. Combined genetic polymorphism and risk for development of lung cancer. *Mutat Res* 1997; 381: 189-200.
 29. Adrada JC, Calambás FH, Díaz JE, et al. Características sociodemográficas y clínicas en una población con cáncer gástrico en el Cauca, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2008; 23: 309-314.
 30. Sanz Anquela JM, Ruiz Liso JM, Rodríguez Manzanilla L, et al. Importancia de la clasificación de Laurén del cáncer gástrico. Revisión de una serie de 295 casos. *Patología* 1989; 22: 156-161.
 31. Plummer M, Franceschi S, Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004; 157: 311-326.
 32. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, et al. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomédica* 2004; 24: 153-62.
 33. Zuleta GM, Otero RW, Ruiz LX. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 134-143.
 34. Newton JL. Changes in upper gastrointestinal physiology with age. *Mech Ageing Dev* 2004; 125:867-870.
 35. Suzuki K, Suzuki I, Leodolter A, et al. Global DNA demethylation in gastrointestinal cancer is age dependent and precedes genomic damage. *Cancer Cell* 2006; 9: 199-207.
 36. Le Marchand L, Wilkinson GR, Wilkens LR. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 495-500.
 37. Evans GW, Kantrowitz E. Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annu Rev Public Health* 2002; 23: 303-331.
 38. Katoh T, Nagata N, Kuroday, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1855-1859.
 39. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72: 565-573.
 40. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of

- oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut* 2009; 59: 39-48.
41. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett* 1995; 93: 17-48.
 42. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107: 629-634.
 43. Kneller RW, You WC, Chang YS, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Nat Cancer Inst* 1992; 84: 1261-1266.
 44. Kim HS, Kwack SJ, Lee BM. Alteration of cytochrome p-450 and glutathione s-transferase activity in normal and malignant human stomach. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68: 1611-1620.
 45. Iwata F, Zhang XY, Leung FW. Aggravation of gastric mucosal lesions in rat stomach by tobacco cigarette smoke. *Digest Dis Sci* 1995; 40: 1118-1124.
 46. Tamer L, Ateş NA, Ateş C, et al. Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 267-72.
 47. Ruscoe JE, Rosario LA, Wang T, et al. Pharmacologic or genetic manipulation of glutathione S-transferase P1-1 (GSTp) influences cell proliferation pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 339-45.
 48. Deakin M, Elder J, Hendrickse C, et al. Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies of interactions with GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis* 1996; 17: 881-884.
 49. Gonzalez A, Ramirez V, Cuenca P, et al. Polimorfismos en los genes de desintoxicación CYP1A1, CYP2E1, GSTT1 y GSTM1 en la susceptibilidad al cáncer gástrico. *Rev Biol Trop* 2004; 52: 591-600
 50. Martínez C, Martín F, Fernández JM, et al. Glutathione S-transferases mu 1, theta 1, pi 1, alpha 1 and mu 3 genetic polymorphisms and the risk of colorectal and gastric cancers in humans. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 711-8.
 51. Tripathi S, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Gastric carcinogenesis: Possible role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genes. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(4): 431-9.